

ПОТЕНЦИАТОРЫ АНТИБИОТИКОВ КАК АЛЬТЕРНАТИВА НОВЫМ АНТИБИОТИКАМ: ОБЗОР ПЕРСПЕКТИВНЫХ ПОДХОДОВ

И. С. Коротецкий^{1,2}, Т. В. Кузнецова^{1*}, С. В. Шилов^{1,3}, Н. В. Зубенко¹,
Л. Н. Иванова¹

¹АО «Научный центр противомикробных препаратов», Казахстан, Алматы

²ТОО «Научно-производственное объединение «Казфармаком», Казахстан, Алматы

³НАО «Казахский национальный медицинский университет имени

С. Д. Асфендиярова», Казахстан, Алматы

*Корреспондирующий автор

Аннотация

Устойчивость микроорганизмов к антимикробным препаратам является одной из глобальных проблем современной медицины, создающей угрозу для проведения эффективной профилактики и лечения постоянно возрастающего числа инфекций. Одним из путей ее решения является применение веществ, потенцирующих действие ранее утративших свою активность антибиотиков. Потенциаторы представляют собой альтернативу разработке новых антибиотиков.

Цель. Изучить перспективы использования веществ, выступающих в качестве потенциаторов антибиотиков и оценить механизмы бактериальной устойчивости к этим веществам.

Методы и материалы. Систематический поиск литературы был проведен в международных базах данных Google Scholar, PubMed, Scopus, Web of Science и Cochrane Library и охватывал публикации за последние 5 лет. В анализ включались статьи, находящиеся в открытом доступе, при этом препринты, а также дублирующие или частично совпадающие публикации исключались. В качестве критериев включения рассматривались рецензируемые обзоры и оригинальные научные статьи. Поиск релевантных публикаций осуществлялся по ключевым словам: «antibiotic potentiator», «antibiotic adjuvant» и «antibiotic resistance». На этапе идентификации было обнаружено более 1000 статей. В процессе скрининга исключались дубликаты и публикации, не соответствующие тематике исследования, после чего для анализа было отобрано 117 статей. На заключительном этапе, с учетом критериев включения и исключения, в итоговый обзор вошли 37 публикаций.

Результаты. Анализ данных показал, что применение потенциаторов антибиотиков, способно вновь сделать устойчивые бактериальные штаммы чувствительными к противомикробным препаратам. Наиболее перспективными являются потенциаторы, выступающие в качестве пермеабилитаторов мембран, ингибиторов эффлюксных насосов и β -лактамаз.

Выводы. Потенциаторы антибиотиков представляют собой инновационный подход, нацеленный на восстановление активности уже существующих препаратов против устойчивых к ним патогенов. Тем не менее, внедрение потенциаторов в широкой клинике сопряжено с определенными трудностями (токсичность, регуляторные барьеры, сложность совместной доставки с антибиотиком, возможная эволюция резистентности к адьювантам). Чтобы преодолеть эти преграды, необходимы дальнейшие целенаправленные исследования и поддержка со стороны международного сообщества. Потенциаторы антибиотиков – не просто теоретическая концепция, а реальный инструмент, способный выиграть время в гонке с супербактериями.

Ключевые слова: антибиотики, патогенные микроорганизмы, инфекции, бактерии, мультирезистентность, потенциаторы антибиотиков, механизмы антимикробной резистентности, адаптивность бактерий.

Введение

Актуальность проблемы антибиотико-резистентности. Устойчивость микроорганизмов к противомикробным препаратам является одной из нерешенных проблем мирового здравоохранения. Она возникла в результате бесконтрольного применения антибиотиков в сфере медицины, ветеринарии и сельского хозяйства, приводя к смертности 700000 человек в год по всему миру [1]. Особое беспокойство вызывает то, что около половины опасных для жизни бактериальных инфекций резистентны к терапии антибиотиками. Данная ситуация приводит к неэффективности лечения обычных бактериальных заболеваний (респираторных, мочеполовых инфекций и др.) значительно увеличивая риски осложнений при хирургических операциях, родовспоможении и химиотерапии, что в свою очередь, наносит значительный ущерб социально-экономическому благополучию мирового сообщества [2; 3].

Однако современный кризис связан не только со злоупотреблением антибиотиками, но и с отставанием в создании новых лекарственных препаратов. За последние десятилетия крайне мало открыто принципиально новых классов антибиотиков, а фармацевтические компании все реже инвестируют в эту область из-за низкой окупаемости и сложностей разработки [4]. В результате появление новых эффективных антибиотиков катастрофически отстает от роста устойчивости у патогенов. Существующие антибактериальные препараты быстро утрачивают эффективность. Бактерии нередко развивают резистентность в течение нескольких лет после внедрения нового препарата (так, например, первый метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* был выявлен уже спустя 2 года после начала применения метициллина) [5]. Кроме того, современные антибиотики имеют и другие ограничения, многие из них обладают слишком широким спектром действия и вызывают побочные эффекты (например, нарушение микрофлоры), а некоторые малоэффективны против биопленок или внутриклеточных патогенов [6].

Таким образом, традиционный подход, основанный исключительно на создании новых антибиотиков для замены, утративших эффективность, сталкивается с рядом препятствий,

являясь медицинской, экономической и научной проблемой во всем мире.

Новизна. Одним из путей решения проблемы устойчивости бактерий к антибиотикам является поиск веществ, потенцирующих действие ранее утративших свою активность антибактериальных препаратов. В качестве потенциаторов часто используют уже известные и изученные соединения. В результате сокращается срок их испытаний и внедрения, приводя к снижению стоимости терапии [7].

Следует отметить, что границы понятия «потенциатор» достаточно широки. В данном обзоре основной упор сделан на анти-резистентные потенциаторы, то есть на препараты, которые нейтрализуют конкретные механизмы устойчивости бактерий. Именно они рассматриваются как альтернатива разработке новых антибиотиков, поскольку нацелены на существующие механизмы резистентности и помогают повторно использовать имеющиеся антибиотики. Анти-вирулентные адъюванты и другие подходы тоже перспективны, но их эффект является более опосредованным. Тем не менее, все перечисленные стратегии могут в перспективе внести вклад в борьбу с бактериями, устойчивыми к антибиотикам, особенно если применять их комплексно.

Цель исследования: изучить перспективы использования веществ, выступающих в качестве потенциаторов антибиотиков и оценить механизмы бактериальной устойчивости к этим веществам.

Материалы и методы

Систематический поиск литературы был проведен в международных базах данных Google Scholar, PubMed, Scopus, Web of Science и Cochrane Library и охватывал публикации за последние 5 лет.

В анализ включались статьи, находящиеся в открытом доступе, при этом препринты, а также дублирующие или частично совпадающие публикации исключались.

В качестве критериев включения рассматривались рецензируемые обзоры и оригинальные научные статьи. Поиск релевантных публикаций осуществлялся по ключевым словам: «antibiotic potentiator», «antibiotic adjuvant» и «antibiotic resistance». На этапе идентификации было обнаружено более 1000 статей.

В процессе отбора исключались дубликаты и публикации, не соответствующие тематике исследования, после чего для анализа было отобрано 117 статей.

На заключительном этапе, с учетом критериев включения и исключения, в итоговый обзор вошли 37 публикаций.

Настоящий обзор подготовлен на основе международных публикаций и выполнен в рамках грантового проекта МОН РК ИРН № BR24992760 «Разработка потенциатора антимиicrobialного действия комбинаций антибиотиков для эффективной терапии заболеваний, вызванных бактериями с множественной лекарственной устойчивостью».

Результаты

1 Основные механизмы устойчивости бактерий к антибиотикам

Бактерии выработали разнообразные механизмы противодействия действию антибиотиков. К ключевым механизмам антибиотикорезистентности относятся четыре основных стратегии [8-11]:

Инактивация или разрушение антибиотика. Бактериальные ферменты способны химически модифицировать, либо расщеплять молекулы антибиотиков, делая их неэффективными. Например, ферменты β-лактамазы, гидролизующие β-лактамы антибиотики (пенициллины, цефалоспорины и др.) до неактивных продуктов [1]. Другие ферменты могут присоединять функциональные группы к антибиотикам (фосфорилировать, ацетилировать и т.д.), как это происходит при устойчивости к аминогликозидам и хлорамфениколу. В результате препарат теряет способность связываться с мишенью.

Изменение мишени действия антибиотика. Бактерия может мутировать или модифицировать молекулу-мишень, с которой должен связываться антибиотик, так что препарат утрачивает эффективность. Метициллин-резистентные штаммы стафилококков синтезируют измененный пенициллинсвязывающий белок (PBP2a), нечувствительный к β-лактамам. В другом случае, происходит метилирование рибосомной РНК, что препятствует связыванию макролидов с рибосомой [10]. Внесение таких изменений позволяет бактерии продолжать жизнедеятельность даже в присутствии антибиотика.

Активный вывод препарата из клетки (эффлюкс). Многие бактерии оснащены мембранными белками-транспортерами (эффлюксные насосы), которые выкачивают антибиотик из цитоплазмы наружу, снижая его внутриклеточную концентрацию ниже ингибирующей. Суперсемейства таких помп (Resistance-Nodulation-Division (RND), Major Facilitator Superfamily (MFS), Small Multidrug Resistance (SMR), Multidrug And Toxic compound Extrusion (MATE), ATP-Binding Cassette (ABC)) обеспечивают защиту от самых разных классов антибиотиков, особенно у грамотрицательных бактерий [9; 10]. Повышенная экспрессия эффлюксных насосов ведет к многократному снижению чувствительности к препаратам. Например, насос *NorA* у *Staphylococcus aureus* откачивает фторхинолоны и другие препараты, обеспечивая мультирезистентность штаммам.

Снижение проницаемости клеточной стенки. Бактерии могут предотвращать попадание антибиотика в клетку, уменьшая его проникновение. Грамотрицательные микроорганизмы обладают внешней мембраной, которая служит барьером для крупных и гидрофильных молекул. Этим объясняется устойчивость *Pseudomonas aeruginosa* к ряду гидрофильных антибиотиков [10; 11]. Изменения в структуре пориновых каналов внешней мембраны или уменьшение их числа также препятствуют проникновению препаратов [11]. Кроме того, некоторые бактерии вообще не имеют клеточной стенки (микоплазмы) и поэтому изначально нечувствительны к антибиотикам, которые действуют на нее (β-лактамам, гликопептидам). Снижение проницаемости часто сочетается с другими механизмами (например, эффлюксом), усиливая устойчивость.

Помимо указанных основных путей, бактерии используют и другие способы защиты от антибиотиков. Образование биопленок является одним из важных факторов, повышающий устойчивость бактерий. В биопленке клетки окружены экстрацеллюлярным матриксом, который затрудняет диффузию антибиотика, а также находятся в метаболически неактивном («дремлющем») состоянии, малочувствительном к бактерицидным препаратам. Горизонтальный перенос генов позволяет быстро распространять гены устойчивости между бактериями

разных видов [7]. Наконец, бактерии могут запускать регуляторные системы (SOS-ответ, системы тревожных сигналов и др.), способствующие выживанию при воздействии антибиотиков. Совокупность этих механизмов делает борьбу с устойчивыми патогенами чрезвычайно трудной. Бактерии могут последовательно или одновременно задействовать несколько стратегий, нейтрализуя действие антибактериальных препаратов.

2 Концепция и роль потенциаторов антибиотиков

Столкнувшись с нарастающей антибиотикорезистентностью и истощением арсенала антибиотиков, ученые и врачи обратились к идее усиления эффективности имеющихся антибиотиков за счет добавления специфических веществ – потенциаторов (адьюванты, «helper compounds», модуляторы устойчивости). Потенциатор антибиотика это соединение, которое само по себе обычно не обладает выраженным прямым антибактериальным эффектом, однако в комбинации с антибиотиком способно восстанавливать чувствительность устойчивых бактерий и значительно усиливать бактерицидное или бактериостатическое действие препарата [7; 12].

Примером, давно внедренным в клиническую практику, является комбинация β -лактаминового антибиотика с ингибитором β -лактамазы. Клавулановая кислота не убивает бактерии напрямую, но подавляет бактериальный фермент (β -лактамазу), благодаря чему восстанавливается активность амоксициллина против устойчивых штаммов. Таким образом, клавуланат повышает эффективность амоксициллина выступая его потенциатором.

Роль потенциаторов как альтернативы новым антибиотикам заключается в продлении «жизненного цикла» существующих препаратов и расширении их спектра действия на резистентные патогены без разработки принципиально нового антибиотика. Это особенно актуально в условиях дефицита новых антибиотиков. Вместо того чтобы тратить годы на поиск и вывод на рынок нового антибиотика, можно относительно быстрее найти вспомогательное вещество, которое в сочетании с давно известным антибиотиком обойдет защитные механизмы бактерии. Такой подход имеет ряд преимуществ.

Во-первых, один и тот же потенциатор способен восстанавливать эффективность разных групп антибиотиков против разных видов бактерий, если нацелен на универсальный механизм резистентности (например, ингибитор эффлюксных насосов может повысить концентрацию внутри клетки самых различных антибиотиков). Во-вторых, многие перспективные потенциаторы — это уже известные препараты (в том числе непищевые добавки, лекарства других групп), которые можно использовать в антибиотикотерапии [7]. Поскольку их безопасность у человека частично изучена, этапы разработки и испытаний могут быть короче, чем у нового антибиотика. В-третьих, сочетание антибиотика с адьювантом потенциально может снизить риск возникновения резистентности в дальнейшем. Бактерии под действием двух разных агентов (самого антибиотика и блокатора их защитного механизма) находятся в более уязвимом положении, и вероятность того, что микроорганизм одновременно приобретет мутации против обоих, существенно ниже [12]. Кроме того, некоторые потенциаторы могут препятствовать появлению новых резистентных мутаций, уменьшая так называемый мутантный диапазон (например, повышая проникновение антибиотика и тем самым убивая больше бактерий, они сокращают популяцию, из которой могли бы отобраться устойчивые мутанты) [13].

Следует отметить, что подход с использованием потенциаторов дополняет, а не исключает другие стратегии. В клинике давно применяются комбинации двух антибиотиков для достижения синергизма (например, β -лактамы + аминогликозид при эндокардите). Однако отличие потенциатора, заключается в том, что он не обязан обладать собственной антибактериальной активностью при клинически достижимых концентрациях [12]. Его основная функция это усиление действия основного антибиотика, зачастую через нейтрализацию механизмов устойчивости бактерий. Таким образом, применение потенциаторов антибиотиков является альтернативным путем в борьбе с инфекциями. В условиях, когда время играет решающую роль, а создание новых молекул запаздывает, подобная тактика рассматривается как одна из наиболее перспективных и инновационных альтернатив.

3 Классификация потенциаторов антибиотиков и механизмы их действия

Существует широкий спектр соединений, способных потенцировать действие антибиотиков. Их можно классифицировать по тому, на какой механизм бактериальной устойчивости они воздействуют. Ниже рассмотрены основные категории антибиотических потенциаторов и принцип их работы.

3.1 Ингибиторы бактериальных ферментов инактивации антибиотиков

Многие бактерии приобретают устойчивость за счет ферментов, разрушающих или модифицирующих антибиотики. Поэтому логичным решением стало использование ингибиторов этих ферментов. Ингибиторы β -лактамаз, наиболее известный и успешно применяемый на практике тип адьювантов. Эти вещества необратимо блокируют активный центр β -лактамаз, предотвращая гидролиз антибиотика. Их называют «суицидными» ингибиторами, так как они сами структурно похожи на антибиотик и вступают в реакцию с ферментом, приводя к его инактивации. Примерами ингибиторов β -лактамаз служат клавулановая кислота, сульбактам, тазобактам, авибактам, релебактам. Они используются в клинической практике в следующих комбинациях: амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, пиперациллин/тазобактам, цефтазидим/авибактам, имипенем/циластатин/релебактам и др. [7]. Эти комбинации существенно расширили возможности терапии, позволив применять старые антибиотики против штаммов, вырабатывающих β -лактамазы.

Помимо β -лактамаз, бактерии обладают и другими ферментами, разрушающими антибиотики, например, аминогликозид-ацетилтрансферазы, рифамициназа, макролид-эстеразы и пр. Разработка ингибиторов таких ферментов также ведется, хотя успехов в этом направлении пока меньше. К примеру, для лечения туберкулеза исследуются ингибиторы различных модифицирующих ферментов *Mycobacterium tuberculosis*, чтобы реанимировать эффективность первых линий терапии [14]. Важно отметить, что ингибитор фермента-резистентности обычно сам по себе не обладает антибактериальным эффектом. Его роль заключается исключительно в защите антибиотика от разрушения. Тем не менее, такие потенциаторы нередко способны

обратить устойчивость полностью, вновь сделав бактерию чувствительной. Успешным примером такой терапии служит комбинированный препарат амоксициллин/клавуланат. Штаммы *Escherichia coli*, продуцирующие β -лактамазы широкого спектра, не поддаются амоксициллину, но добавление клавуланата восстанавливает бактерицидный эффект.

3.2 Ингибиторы эффлюксных насосов

Эффлюкс – один из самых мощных механизмов устойчивости, особенно у грамотрицательных бактерий, активно выкачивающих разные антибиотики из клетки. Ингибиторы эффлюксных насосов (efflux pump inhibitors, EPI) – это соединения, подавляющие работу бактериальных транспортеров, тем самым повышая внутриклеточную концентрацию антибиотика [7]. Существует несколько подходов к ингибированию эффлюкса. Молекула потенциатора может блокировать энергозависимые насосы (например, нарушая работу протонной помпы или АТФ-азной системы, питающей транспортер), либо напрямую связываться с белком насоса и препятствовать выгрузке субстрата [11]. Возможен также генетический подход, использование антисмысловых олигонуклеотидов для снижения экспрессии генов насосов [7].

За последние годы синтезировано и выделено из природных источников множество кандидатов на роль EPI. Например, Фенилаланин-аргинин β -нафтиламид (Phenylalanine-Arginine β -naphthylamide, PA β N) – это ингибитор RND-насосов грамотрицательных бактерий, существенно повышающий чувствительность *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacteriaceae* к фторхинолонам и карбапенемам [11]. Однако PA β N оказался достаточно токсичным и не дошел до клинических исследований. На сегодняшний момент исследуются менее токсичные аналоги и природные соединения. Например, капсаицин (выделяемый из перца), некоторые флавоноиды и алкалоиды демонстрируют способность ингибировать эффлюкс у *Staphylococcus aureus* и других грамположительных бактерий [7]. Для *Staphylococcus aureus* важен насос NorA, и показано, что ряд растительных экстрактов (например, из *Vernonia adoensis*) содержит вещества, подавляющие активность NorA и восстанавливающие чувствительность стафилококков к ципрофлоксацину [11].

Пока что ни один ингибитор эфлукса (кроме тикарцилин/клавуланата) не получил широкого клинического применения, главным образом из-за проблем с токсичностью и фармакокинетикой. Тем не менее работы в этом направлении продолжают более 20 лет [15]. Преодоление эфлукса рассматривается как важнейший шаг к тому, чтобы «возродить» активность старых антибиотиков против множественно устойчивых грамотрицательных инфекций. Современные исследования сосредоточены на поиске более специфичных и безопасных EPI, включая модификацию известных молекул и скрининг натуральных продуктов. Например, недавно показано, что комбинация макролидного антибиотика с антисмысловым олигонуклеотидом, подавляющим синтез RND-насоса у *Campylobacter*, повышает чувствительность бактерии к эритромицину [16].

3.3 Пермеабиллизаторы (средства, повышающие проницаемость) внешней мембраны

Как отмечалось, непроницаемость клеточных оболочек является серьезным препятствием для многих антибиотиков, особенно при лечении грамотрицательных инфекций. Мембранные пермеабиллизаторы – это вещества, которые нарушают целостность или структуру бактериальной мембраны, облегчая диффузию антибиотика внутрь клетки [17]. По сути, они делают бактерию более «проницаемой» для сопутствующего препарата. К таким потенциаторам относятся некоторые антибактериальные пептиды, детергенты, хелаторы и наночастицы.

Полимиксины (полимиксин В, колистин) – это поликатионные пептиды, которые связываются с липополисахаридом наружной мембраны грамотрицательных бактерий, вытесняют ионы кальция и магния, нарушая целостность мембраны [18; 19]. Хотя сами полимиксины являются антибиотиками, их неполные аналоги или малые дозы можно применять как адьюванты. Так, гуанидинилированные производные полимиксина (guanidinylated polymyxin) были синтезированы специально как усилители проникновения. Показано, что добавление такого производного к эритромицину позволяет эритромицину проникать через мембрану *Escherichia coli* и *Acinetobacter baumannii*, восстанавливая его активность против грамотрицательных бактерий [20]. Фактически, химически

модифицированный полимиксин действует как пермеабиллизатор. Он сам по себе уже не убивает клетки, но «открывает ворота» для макролида.

Другой подход – это использование хелаторов (например, этилендиаминтетрауксусной кислоты) для связывания катионов, стабилизирующих внешнюю мембрану, что тоже повышает проницаемость.

Было показано, что наночастицы серебра и золота, а также композиты на основе графеноксида, в суббактерицидных концентрациях способны повышать эффективность различных антибиотиков за счет воздействия на клеточные оболочки. Наночастицы могут как нести антибиотик и доставлять его к клетке, так и самостоятельно нарушать барьеры [21-23].

Следует отметить, что пермеабиллизаторы часто действуют не избирательно и могут повреждать так же мембраны клеток человека, поэтому текущие исследования нацелены на поиск селективных пермеабиллизаторов, которые действуют именно на бактериальную мембрану. Тем не менее уже сейчас мембранные адьюванты находят применение, например, в лабораторной практике, где для преодоления устойчивости *Pseudomonas aeruginosa* к β -лактамам добавляют колистин для повышения проникновения цефтазидима. В будущем, возможно, появятся комбинированные препараты, где некоторая «неантибиотическая» часть молекулы отвечает за проникновение (подобно троянскому коню), а другая, собственно, является антибиотиком. Такие гибридные соединения, по сути, объединяют антибиотик и потенциатор в одной структуре.

3.4 Другие типы потенциаторов и новые подходы

Кроме перечисленных основных групп, развиваются и другие стратегии адьювантной терапии. Некоторые из них направлены не столько на преодоление механизмов резистентности, сколько на снижение вирулентности патогена или устранение источников инфекции, тем самым опосредованно повышая эффективность антибиотиков.

Ингибиторы систем конъюгации и элиминация плазмид. Поскольку значительная часть генов устойчивости переносится на плазмидах, интерес представляет прерывание пере-

дачи плазмид между бактериями. Выделены соединения, способные блокировать конъюгацию. Например, из экстрактов лекарственных растений выделены вещества роттлерин и т. н. «красный Compound» из *Mallotus philippensis*, которые подавляют перенос плазмид между *Escherichia coli* [24]. Другие кандидаты – тэнзавайские кислоты (А и В), избирательно ингибирующие передачу плазмид определенных несовместимых групп. Параллельно исследуется метод «plasmid curing» – индуцированная потеря плазмид бактериями (например, с помощью соединений, нарушающих их репликацию). Если патоген утратит плазмиду с генами резистентности, он вновь станет чувствителен к антибиотику. Пока такие подходы находятся на ранних этапах разработки, но также подпадают под понятие потенциатора, так как восстанавливают чувствительность клеток [25].

Антивирулентные и иммуномодулирующие адъюванты. Снижение вирулентности бактерий может облегчить работу антибиотика и иммунной системы. Сюда относятся ингибиторы системы кворума (quorum sensing inhibitors), которые препятствуют бактериям координировать групповое поведение и формировать биопленки либо выделять токсины. Хотя формально такие вещества не повышают *in vitro* чувствительность в стандартных тестах на минимальную ингибирующую концентрацию, они могут предотвращать защитные стратегии возбудителя. В экспериментах на животных моделях уже показано, что комбинация антибиотика с ингибитором кворума эффективнее излечивает инфекцию, чем один антибиотик. Аналогично, нейтрализация бактериальных токсинов с помощью антител или блокировка факторов патогенности (адгезинов, инвазинов) можно считать «потенцированием» антибактериальной терапии. Антибиотик лучше ликвидирует ослабленный патоген. Некоторые авторы относят такие вещества к классу анти-вирулентных адъювантов [26; 27].

Комбинированные многофункциональные препараты. Современные технологии позволяют разрабатывать гибридные молекулы, сочетающие свойства антибиотика и потенциатора. Например, комплекс FS-1 – экспериментальный препарат, представляющий собой сложный комплекс иода с декстрин-олигопеп-

тидными лигандами и ионами металлов, – изначально разрабатывался как адъювант к терапии лекарственно-устойчивого туберкулеза и, по сообщениям, способен обращать лекарственную устойчивость бактерий, повышая чувствительность к антибиотикам [28]. Другой подход – это иод, иммобилизованный в каркасе металло-органических структур (metal-organic frameworks, MOF) или на поверхности биоматериалов. Имеются работы по йодированным покрытиям для имплантатов (например, нанесение иода на поверхность титана). Такие покрытия постепенно выделяют иод и предотвращают колонизацию импланта бактериями [29]. Также изучаются иод-хитозановые комплексы и йодсодержащие нанокapsулы, сочетающие иод с биосовместимыми носителями для получения длительного антимикробного эффекта [30]. Эти новые материалы позволяют придать антимикробные свойства различным поверхностям (текстилю, пластикам, керамике) и представляют интерес для предотвращения формирования биопленок на медицинских устройствах [31].

Следует отметить, что границы понятия «потенциатор» достаточно широки. В данном обзоре основной упор сделан на анти-резистентные потенциаторы, то есть на препараты, которые нейтрализуют конкретные механизмы устойчивости бактерий. Именно они рассматриваются как альтернатива разработке новых антибиотиков, поскольку нацелены на существующие механизмы резистентности и помогают повторно использовать имеющиеся антибиотики. Анти-вирулентные адъюванты и другие подходы тоже перспективны, но их эффект является более опосредованным. Тем не менее, все перечисленные стратегии могут в перспективе внести вклад в борьбу с бактериями, устойчивыми к антибиотикам, особенно если применять их комплексно.

Обсуждение

Исследование и внедрение потенциаторов антибиотиков это динамично развивающаяся область, однако существуют определенные препятствия на пути их внедрения.

Во-первых, трудности разработки и формулирования комбинированных препаратов. Чтобы два вещества (антибиотик и его потенциатор) эффективно работали вместе, их фармакокинетические и фармакодинамические свойства

должны быть совместимы [18]. Необходимо, чтобы они достигали очага инфекции одновременно в нужной концентрации и не мешали друг другу. При создании фиксированных комбинаций важно учесть стабильность компонентов, возможность их совместного введения, отсутствие химических взаимодействий между ними при хранении. Разработка оптимальной лекарственной формы для двух активных молекул является непростой задачей. Иногда прибегают к химическому сшиванию соединений (ковалентным линкерам), чтобы доставлять их вместе. Успех β -лактамазных ингибиторов во многом объясняется тем, что они по строению близки к самим антибиотикам β -лактамам и имели схожие профили распределения. Для новых же пар «антибиотик+адьювант» таких данных пока недостаточно, и это сдерживает продвижение кандидатов в клинику.

Во-вторых, существуют проблемы безопасности. Многие экспериментальные потенциаторы проявляют достаточно высокую токсичность для человека [32]. Кроме прямой токсичности, существует риск лекарственных взаимодействий. Адьювант может влиять на метаболизм сопутствующего антибиотика или других препаратов у пациента. Поэтому в дальнейших исследованиях необходимо оценивать селективность потенциаторов, чтобы они били по мишеням, уникальным для бактерий, минимально затрагивая клетки человека [33]. Перспективным направлением является поиск природных соединений. Экстракты растений традиционной медицины нередко содержат вещества, которые бактерии не встречали (и, возможно, не успели выработать к ним устойчивость) и которые могут быть менее токсичными. Уже ведутся работы по выделению таких компонентов и оптимизации их структуры для повышения эффективности и снижения вреда [34; 35].

В-третьих, существует риск появления резистентности к самим потенциаторам. К сожалению, бактерии способны со временем приспособиваться к новым угрозам. Уже известны штаммы, устойчивые к клавулановой кислоте (за счет гиперпродукции β -лактамаз или мутаций ферментов, нечувствительных к ингибитору) [36]. Теоретически, при широком применении, бактерии могут выработать, например, насосы с измененной специфичностью или уси-

лить барьерную функцию стенки против пермеабиллизатора. Таким образом, потенциатор не является панацеей, и эволюционный прессинг продолжится, требуя постоянного мониторинга. Однако важно понимать, что применение адьювантов дает время и дополнительные возможности, даже если устойчивость возникнет, это случится позже и возможно позволит дожидаться появления принципиально новых антибиотиков или других решений.

Недостаточная заинтересованность промышленности, еще одно препятствие на пути внедрения потенциаторов антибиотиков. Фармацевтические компании традиционно скептически относятся к антибиотикам из-за низкой прибыли, а к потенциаторам – тем более. Разработка такого препарата сопряжена со всеми теми же затратами, однако потенциатор сам по себе не лечит инфекцию, и его успешность зависит от продажи в составе комбинации. Тем не менее, мировая общественность осознает угрозу устойчивости микроорганизмов к антибиотикам, и через программы стимулирования возможно удастся привлечь инвестиции и в адьювантные стратегии. Международные организации призывают к инновациям в борьбе с антибиотикорезистентностью [37], и потенциаторы упоминаются как перспективное направление.

В целом, перспективы у подхода с потенциаторами огромны. Он вписывается в концепцию бережного отношения к уже имеющимся антибиотикам. Вместо гонки за новыми молекулами расширяется ресурс уже существующих на данный момент антибиотиков. Конечно, адьюванты не являются панацеей, и параллельно должны развиваться другие меры (профилактика инфекций, вакцины, фаги, новые антибиотики, улучшение диагностики для точечного применения лекарств). Однако потенциаторы могут стать важным подспорьем в лечении лекарственно устойчивых заболеваний. В свете угрожающего распространения антибиотикорезистентных микроорганизмов, поиск и внедрение эффективных потенциаторов задача не менее приоритетная, чем открытие новых антибиотиков.

Выводы

Антибиотикорезистентность это одна из крупнейших проблем современного здравоохранения, требующая комплексного ответа. Огра-

ниченность традиционного пути разработки новых антибиотиков заставляет искать креативные альтернативы. Потенциаторы антибиотиков представляют собой инновационный подход, нацеленный на восстановление активности уже существующих препаратов против устойчивых патогенов. Разнообразные классы адьювантов от ингибиторов, разрушающих ферменты и эффекторов мембранной проницаемости до подавителей эффлюкса и факторов вирулентности, демонстрируют способность преодолевать бактериальные механизмы защиты. Многочисленные доклинические исследования подтвердили, что такие комбинации могут превращать резистентные штаммы вновь в чувствительные. На сегодняшний день наиболее успешными примерами являются ингибиторы β -лактамаз, уже прочно вошедшие в арсенал клиницистов. В перспективе создание новых потенциаторов, которые, как ожидается, расширят спектр применения других антибиотиков, включая препараты «последней линии».

Тем не менее, внедрение потенциаторов в широкой клинике сопряжено с трудностями (токсичность, регуляторные барьеры, сложность совместной доставки с антибиотиком, возможная эволюция резистентности к адьювантам). Чтобы преодолеть эти преграды, необходимы дальнейшие целенаправленные исследования и поддержка со стороны международного сообщества.

Список источников

1. Uddin T. M., Chakraborty A. J., Ameer Khusro A., Zidan R. M., Mitra S., Emran T. B., Dhama K., Ripon K. H., Gajdacs M., Sahibzada M. U., Hossain J., Koirala N. Antibiotic resistance in microbes: history, mechanisms, therapeutic strategies and future prospects // *Journal of Infection and Public Health*. – 2021. – Vol. 14(12). – P. 1750-1766. – DOI: 10.1016/j.jiph.2021.10.020.
2. Miethke M., Pieroni M., Weber T., Brönstrup M., Hammann P., Halby L., Arimondo P. B., Glaser P., Aigle B., Bode H. B., Moreira R., Li Y., Luzhetskyy A., Medema M. H., Pernodet J. L., Stadler M., Tormo J. R., Genilloud O., Truman A. W., Weissman K. J., Takano E., Sabatini S., Stegmann E., Brötz-Oesterhelt H., Wohlleben W., Seemann M., Empting M., Hirsch A. K. H., Loretz B., Lehr C.-M., Titz A., Herrmann J., Jaeger T., Alt S., Hesterkamp T., Winterhalter M., Schiefer A., Pfarr K., Hoerauf A., Graz H., Graz M., Lindvall M., Ramurthy S., Karlén A., van Dongen M., Petkovic H., Keller A., Peyrane F., Donadio S., Fraisse L., Pidcock L. J. V., Gilbert I. H., Moser H. E., Müller R. Towards the sustainable discovery and development of new antibiotics // *Nat. Rev. Chem*. – 2021. – Vol. 5. – P. 726-749. – DOI: 10.1038/s41570-021-00313-1.
3. Sirwan K. A., Safin H., Karzan Q., Radhwan H. I., Abdulmalik F., Kochr A. M., Mona G. M. Antimicrobial resistance: impacts, challenges, and future prospects // *Journal of Medicine, Surgery, and Public Health*. – 2024. – Vol. 2. – Article No. 100081. – DOI: 10.1016/j.glmedi.2024.100081.
4. Muteeb G., Rehman M. T., Shahwan M., Aatif M. Origin of antibiotics and antibiotic resistance, and their impacts on drug development: a narrative review // *Pharmaceuticals (Basel)*. – 2023. – Vol. 16(11). – P. 1615. – DOI: 10.3390/ph16111615.
5. Silva V., Monteiro A., Porto M., Sampaio A., Maltez L., Pereira J. E., Aonofriesei F., Capelo J. L., Igrejas G., Poeta P. Molecular diversity of methicillin-resistant and -susceptible *Staphylococcus aureus* detected in animals: a focus on aquatic animals // *Diversity*. – 2021. – Vol. 13(9). – P. 417. – DOI: 10.3390/d13090417.
6. Shree P., Singh C. K., Sodhi K. K., Surya J. N., Singh D. K. Biofilms: understanding the structure and contribution towards bacterial resistance in antibiotics // *Medicine in Microecology*. – 2023. – Vol. 16. – Article No. 100084. – DOI: 10.1016/j.medmic.2023.100084.
7. Paul D., Chawla M., Ahrodia T., Narendrakumar L., Das B. Antibiotic potentiation as a promising strategy to combat macrolide resistance in bacterial pathogens // *Antibiotics*. – 2023. – Vol. 12(12). – P. 1715. – DOI: 10.3390/antibiotics12121715.
8. Pinheiro F. Predicting the evolution of antibiotic resistance // *Current Opinion in Microbiology*. – 2024. – Vol. 82. – Article No. 102542. – DOI: 10.1016/j.mib.2024.102542.
9. Belay W. Y., Getachew M., Tegegne B. A., Teffera Z. H., Dagne A., Zeleke T. K., Abebe R. B., Gedif A. A., Fenta A., Yirdaw G., Tilahun A., Aschale Y. Mechanism of antibacterial resistance, strategies and next-generation antimicrobials to contain antimicrobial resistance: a review // *Front. Pharmacol*. – 2024. – Vol. 15. – Article No. 1444781. – DOI: 10.3389/fphar.2024.1444781.
10. Torrens G., Cava F. Mechanisms conferring bacterial cell wall variability and adaptivity //

- Biochem. Soc. Trans. – 2024. – Vol. 52(5). – P. 1981-1993. – DOI: 10.1042/BST20230027.
11. Chawla M., Verma J., Gupta R., Das B. Antibiotic potentiators against multidrug-resistant bacteria: discovery, development, and clinical relevance // *Front. Microbiol.* – 2022. – Vol. 13. – Article No. 887251. – DOI: 10.3389/fmicb.2022.887251.
12. Boyd N. K., Teng C., Frei C. R. Brief overview of approaches and challenges in new antibiotic development: a focus on drug repurposing // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2021. – Vol. 11. – Article No. 684515. – DOI: 10.3389/fcimb.2021.684515.
13. Bailey J., Gallagher L., Barker W. T., Hubble V. B., Gasper J., Melander C., Manoil C. Genetic dissection of antibiotic adjuvant activity // *mBio.* – 2022. – Vol. 13(1). – Article No. e0308421. – DOI: 10.1128/mbio.03084-21.
14. Kuang W., Zhang H., Wang X., Yang P. Overcoming Mycobacterium tuberculosis through small molecule inhibitors to break down cell wall synthesis // *Acta Pharm. Sin. B.* – 2022. – Vol. 12(8). – P. 3201-3214. – DOI: 10.1016/j.apsb.2022.04.014.
15. Verma P., Tiwari M., Tiwari V. Efflux pumps in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: current status and challenges in the discovery of efflux pump inhibitors // *Microb. Pathog.* – 2021. – Vol. 152. – Article No. 104766. – DOI: 10.1016/j.micpath.2021.104766.
16. Oncel B., Hasdemir U., Aksu B., Pournaras S. Antibiotic resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*: significant contribution of an RND type efflux pump in erythromycin resistance // *J. Chemother.* – 2024. – Vol. 36(2). – P. 110-118. – DOI: 10.1080/1120009X.2023.2267895.
17. Zwama M., Nishino K. Ever-adapting RND efflux pumps in Gram-negative multidrug-resistant pathogens: a race against time // *Antibiotics.* – 2021. – Vol. 10(7). – P. 774. – DOI: 10.3390/antibiotics10070774.
18. Abbas A., Barkhouse A., Hackenberger D., Wright G. D. Antibiotic resistance: a key microbial survival mechanism that threatens public health // *Cell Host Microbe.* – 2024. – Vol. 32(6). – P. 837-851. – DOI: 10.1016/j.chom.2024.05.015.
19. Gao Y., Chen H., Yang W., Wang S., Gong D., Zhang X., Huang Y., Kumar V., Huang Q., Kandegama W. M., Hao G. New avenues of combating antibiotic resistance by targeting cryptic pockets // *Pharmacol. Res.* – 2024. – Vol. 210. – Article No. 107495. – DOI: 10.1016/j.phrs.2024.107495.
20. Ramirez D. M., Ramirez D., Arthur G., Zhanel G., Schweizer F. Guanidinylated polymyxins as outer membrane permeabilizers capable of potentiating rifampicin, erythromycin, ceftazidime and aztreonam against Gram-negative bacteria // *Antibiotics.* – 2022. – Vol. 11(10). – P. 1277. – DOI: 10.3390/antibiotics11101277.
21. Klobucar K., Brown E. D. New potentiators of ineffective antibiotics: targeting the Gram-negative outer membrane to overcome intrinsic resistance // *Curr. Opin. Chem. Biol.* – 2022. – Vol. 66. – Article No. 102099. – DOI: 10.1016/j.cbpa.2021.102099.
22. Pandey P., Sahoo R., Singh K., Pati S., Mathew J., Pandey A. C., Kant R., Han I., Choi E. H., Dwivedi G. R., Yadav D. K. Drug resistance reversal potential of nanoparticles/nanocomposites via antibiotic potentiation in multidrug-resistant *P. aeruginosa* // *Nanomaterials (Basel).* – 2021. – Vol. 12(1). – P. 117. – DOI: 10.3390/nano12010117.
23. Mubeen B., Ansar A. N., Rasool R., Ullah I., Imam S. S., Alshehri S., Ghoneim M. M., Alzarea S. I., Nadeem M. S., Kazmi I. Nanotechnology as a novel approach in combating microbes providing an alternative to antibiotics // *Antibiotics.* – 2021. – Vol. 10(12). – P. 1473. – DOI: 10.3390/antibiotics10121473.
24. Silva N. B., Menezes R. P., Gonçalves D. S., Santiago M. B., Conejo N. C., Souza S. L., Santos A. L., Silva R. S., Ramos S. B., Ferro E. A., Martins C. H. Exploring the antifungal, antibiofilm and antienzymatic potential of Rottlerin in an in vitro and in vivo approach // *Sci. Rep.* – 2024. – Vol. 14(1). – P. 11132. – DOI: 10.1038/s41598-024-61179-z.
25. Park C. H., Yang H., Kim S., Yun C. S., Jang B. C., Hong Y. J., Park D. S. Comparison of plasmid curing efficiency across five lactic acid bacterial species // *J. Microbiol. Biotechnol.* – 2024. – Vol. 34(11). – P. 2385-2395. – DOI: 10.4014/jmb.2406.06003.
26. Gao P., Wei Y., Tai S. S., Prakash P. H., Venicelu H. T., Li Y., Yam H. C., Chen J. H., Ho P. L., Davies J., Kao R. Y. Antivirulence agent as an adjuvant of β -lactam antibiotics in treating staphylococcal infections // *Antibiotics (Basel).* – 2022. – Vol. 17(6). – P. 819. – DOI: 10.3390/antibiotics11060819.
27. Gil-Gil T., Laborda P., Martínez J. L., Hernando-Amado S. Use of adjuvants to improve

antibiotic efficacy and reduce the burden of antimicrobial resistance // *Expert Rev. Anti-Infect. Ther.* – 2024. – Vol. 23(1). – P. 31-47. – DOI: 10.1080/14787210.2024.2441891.

28. Kenesheva S. T., Taukobong S., Shilov S. V., Kuznetsova T. V., Jumagazyeva A. B., Karpenyuk T. A., Reva O. N., Ilin A. I. The effect of three complexes of iodine with amino acids on gene expression of model antibiotic resistant microorganisms *Escherichia coli* ATCC BAA-196 and *Staphylococcus aureus* ATCC BAA-39 // *Microorganisms.* – 2023. – Vol. 11(7). – P. 1705. – DOI: 10.3390/microorganisms11071705.

29. Ueoka K., Kabata T., Tokoro M., Kajino Y., Inoue D., Takagi T., Ohmori T., Yoshitani J., Ueno T., Yamamuro Y., Taninaka A., Tsuchiya H. Antibacterial activity in iodine-coated implants under conditions of iodine loss: study in a rat model plus in vitro analysis // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2021. – Vol. 479(7). – P. 1613-1623. – DOI: 10.1097/CORR.0000000000001753.

30. Zhang Z., Weng B., Hu Z., Si Z., Li L., Yang Z., Cheng Y. Chitosan-iodine complexes: preparation, characterization, and antibacterial activity // *Int. J. Biol. Macromol.* – 2024. – Vol. 260(2). – Article No. 129598. – DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2024.129598.

31. Nevezhina A. V., Fadeeva T. V. Antimicrobial potential of iodine-containing substances and materials // *Acta Biomed. Sci.* – 2023. – Vol. 8(5). – P. 36-49. – DOI: 10.29413/ABS.2023-8.5.4.

32. Reyes C., Patarroyo M. A. Adjuvants approved for human use: what do we know and what do we need to know for designing good adjuvants? // *Eur. J. Pharmacol.* – 2023. – Vol. 945. – Article No. 175632. – DOI: 10.1016/j.ejphar.2023.175632.

33. Butman H. S., Stefaniak M. A., Walsh D. J., Gondil V. S., Young M., Crow A. H., Nemeth A. M., Melander R. J., Dunman P. M., Melander C. Phenyl urea based adjuvants for β -lactam antibiotics against methicillin resistant *Staphylococcus aureus* // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2025. – Vol. 121. – Article No. 130164. – DOI: 10.1016/j.bmcl.2025.130164.

34. Pu Q., Wang Z., Li T., Li Q., Du M., Wang W., Yu Li Y. A novel in-silico strategy for the combined inhibition of intestinal bacterial resistance and the transfer of resistant genes using new fluoroquinolones, antibiotic adjuvants, and phytochemicals // *Food Biosci.* – 2024. – Vol. 62. – Article No. 105036. – DOI: 10.1016/j.

fbio.2024.105036.

35. Majdi S., Meffre P., Benfodda Z. Recent advances in the development of bacterial response regulator inhibitors as antibacterial and/or antibiotic adjuvant agents: a new approach to combat bacterial resistance // *Bioorg. Chem.* – 2024. – Vol. 150. – Article No. 107606. – DOI: 10.1016/j.bioorg.2024.107606.

36. Panjla A., Kaul G., Shukla M., Akhir A., Tripathi S., Arora A., Chopra S., Verma S. Membrane-targeting, ultrashort lipopeptide acts as an antibiotic adjuvant and sensitizes MDR Gram-negative pathogens toward narrow-spectrum antibiotics // *Biomed. Pharmacother.* – 2024. – Vol. 176. – Article No. 116810. – DOI: 10.1016/j.biopha.2024.116810.

37. Dey R., Mukherjee S., Mukherjee R., Haldar J. Small molecular adjuvants repurpose antibiotics towards Gram-negative bacterial infections and multispecies bacterial biofilms // *Chem. Sci.* – 2023. – Vol. 15(1). – P. 259-270. – DOI: 10.1039/d3sc05124b.

References

- Uddin, T. M., Chakraborty, A. J., Ameer Khusro, A., Zidan, R. M., Mitra, S., Emran, T. B., Dhama, K., Ripon, K. H., Gajdacs, M., Sahibzada, M. U., Hossain, J., Koirala, N. (2021). Antibiotic resistance in microbes: History, mechanisms, therapeutic strategies and future prospects. *Journal of Infection and Public Health*, 14(12), 1750-1766. DOI: 10.1016/j.jiph.2021.10.020.
- Miethke M., Pieroni M., Weber T., Brönstrup M., Hammann P., Halby L., Arimondo P.B., Glaser P., Aigle B., Bode H.B., Moreira R., Li Y., Luzhetskyy A., Medema M.H., Pernodet J.L., Stadler M., Tormo J. R., Genilloud O., Truman A.W., Weissman K.J., Takano E., Sabatini S., Stegmann E., Brötz-Oesterhelt H., Wohlleben W., Seemann M., Empting M., Hirsch A.K.H., Loretz B., Lehr C.-M., Titz A., Herrmann J., Jaeger T., Alt S., Hestekamp T., Winterhalter M., Schiefer A., Pfarr K., Hoerauf A., Graz H., Graz M., Lindvall M., Ramurthy S., Karlén A., van Dongen M., Petkovic H., Keller A., Peyrane F., Donadio S., Fraisse L., Piddock L.J.V., Gilbert I.H., Moser H.E., Müller R. (2021). Towards the sustainable discovery and development of new antibiotics. *Nat Rev Chem* 5, 726-749. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41570-021-00313-1>
- Sirwan K.A., Safin H., Karzan Q., Radhwan H.I., Abdulmalik F., Kochr A.M., Mona G.M. (2024).

- Antimicrobial resistance: Impacts, challenges, and future prospects. *Journal of Medicine, Surgery, and Public Health*, 2, 100081. DOI: 10.1016/j.glmedi.2024.100081.
4. Muteeb G., Rehman M.T., Shahwan M., Aatif M. (2023). Origin of Antibiotics and Antibiotic Resistance, and Their Impacts on Drug Development: A Narrative Review. *Pharmaceuticals (Basel)*, 16(11), 1615. DOI:10.3390/ph16111615.
5. Silva, V., Monteiro, A., Porto, M., Sampaio, A., Maltez, L., Pereira, J. E., Aonofriesei, F., Capelo, J. L., Igrejas, G., Poeta, P. (2021). Molecular Diversity of Methicillin-Resistant and -Susceptible *Staphylococcus aureus* Detected in Animals: A Focus on Aquatic Animals. *Diversity*, 13(9), 417. DOI: <https://doi.org/10.3390/d13090417>
6. Shree, P., Singh, C. K., Sodhi, K. K., Surya, J. N., Dileep Kumar Singh, D.K. (2023). Biofilms: Understanding the structure and contribution towards bacterial resistance in antibiotics. *Medicine in Microecology*, 16, 100084. DOI: 10.1016/j.medmic.2023.100084.
7. Paul, D., Chawla, M., Ahrodia, T., Narendrakumar, L., Das, B. (2023). Antibiotic Potentiation as a Promising Strategy to Combat Macrolide Resistance in Bacterial Pathogens. *Antibiotics*, 12(12), 1715. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12121715>
8. Pinheiro, F. (2024). Predicting the evolution of antibiotic resistance. *Current Opinion in Microbiology*, 82, 102542. DOI: 10.1016/j.mib.2024.102542.
9. Belay, W. Y., Getachew, M., Tegegne, B. A., Teffera, Z. H., Dagne, A., Zeleke, T. K., Abebe, R. B., Gedif, A. A., Fenta, A., Yirdaw, G., Tilahun, A., Aschale, Y. (2024). Mechanism of antibacterial resistance, strategies and next-generation antimicrobials to contain antimicrobial resistance: a review. *Front Pharmacol*, 15, 1444781. DOI: 10.3389/fphar.2024.1444781.
10. Torrens, G., Cava, F. (2024). Mechanisms conferring bacterial cell wall variability and adaptivity. *Biochemical Society Transactions*, 52(5), 1981-1993. DOI: 10.1042/BST20230027.
11. Chawla, M., Verma, J., Gupta, R., Das, B. (2022). Antibiotic Potentiators Against Multidrug-Resistant Bacteria: Discovery, Development, and Clinical Relevance. *Front Microbiol*, 13, 887251. DOI: 10.3389/fmicb.2022.887251.
12. Boyd, N. K., Teng, C., Frei, C. R. (2021). Brief Overview of Approaches and Challenges in New Antibiotic Development: A Focus On Drug Repurposing. *Front Cell Infect Microbiol*, 11, 684515. DOI: 10.3389/fcimb.2021.684515.
13. Bailey, J., Gallagher, L., Barker, W. T., Hubble, V. B., Gasper, J., Melander, C., Manoil, C. (2022). Genetic Dissection of Antibiotic Adjuvant Activity. *mBio*, 13(1), e0308421. DOI: 10.1128/mbio.03084-21.
14. Kuang, W., Zhang, H., Wang, X., Yang, P. (2022). Overcoming Mycobacterium tuberculosis through small molecule inhibitors to break down cell wall synthesis. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 12(8), 3201-3214. DOI: 10.1016/j.apsb.2022.04.014.
15. Verma, P., Tiwari, M., Tiwari, V. (2021). Efflux pumps in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: Current status and challenges in the discovery of efflux pumps inhibitors. *Microbial Pathogenesis*, 152, 104766. DOI: 10.1016/j.micpath.2021.104766.
16. Oncel, B., Hasdemir, U., Aksu, B., Pournaras, S. (2024). Antibiotic resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*: significant contribution of an RND type efflux pump in erythromycin resistance. *Journal of Chemotherapy*, 36(2), 110-118. DOI: 10.1080/1120009X.2023.2267895.
17. Zwama, M., Nishino, K. (2021). Ever-Adapting RND Efflux Pumps in Gram-Negative Multidrug-Resistant Pathogens: A Race against Time. *Antibiotics*, 10(7), 774. DOI: 10.3390/antibiotics10070774.
18. Abbas, A., Barkhouse, A., Hackenberger, D., Wright, G.D. (2024). Antibiotic resistance: A key microbial survival mechanism that threatens public health. *Cell Host & Microbe*, 32(6), 837-851. DOI: 10.1016/j.chom.2024.05.015.
19. Gao, Y., Chen, H., Yang, W., Wang, S., Gong, D., Zhang, X., Huang, Y., Kumar, V., Huang, Q., Kandegama, W. M., Hao, G. (2024). New avenues of combating antibiotic resistance by targeting cryptic pockets. *Pharmacological Research*, 210, 107495. DOI: 10.1016/j.phrs.2024.107495.
20. Ramirez, D. M., Ramirez, D., Arthur, G., Zhanel, G., Schweizer, F. (2022). Guanidinylated polymyxins as outer membrane permeabilizers capable of potentiating rifampicin, erythromycin, ceftazidime and aztreonam against gram-negative bacteria. *Antibiotics*, 11(10), 1277. DOI: 10.3390/antibiotics11101277.
21. Klobucar, K., Brown, E. D. (2022). New potentiators of ineffective antibiotics: targeting the

- gram-negative outer membrane to overcome intrinsic resistance. *Current Opinion in Chemical Biology*, 66, 102099. DOI: 10.1016/j.cbpa.2021.102099.
22. Pandey, P., Sahoo, R., Singh, K., Pati, S., Mathew, J., Pandey, A. C., Kant, R., Han, I., Choi, E. H., Dwivedi, G. R., Yadav, D. K. (2021). Drug resistance reversal potential of nanoparticles/nanocomposites via antibiotic's potentiation in multi drug resistant *P. aeruginosa*. *Nanomaterials (Basel)*, 12(1), 117. DOI: 10.3390/nano12010117.
23. Mubeen, B., Ansar, A.N., Rasool, R., Ullah, I., Imam, S.S., Alshehri, S., Ghoneim, M. M., Alzarea, S. I., Nadeem, M. S., Kazmi, I. (2021). Nanotechnology as a Novel Approach in Combating Microbes Providing an Alternative to Antibiotics. *Antibiotics*, 10(12), 1473. DOI: 10.3390/antibiotics10121473.
24. Silva, N. B., Menezes, R. P., Goncalves, D. S., Santiago, M. B., Conejo, N. C., Souza, S. L., Santos, A. L., Silva, R. S., Ramos, S. B., Ferro, E. A., Martins, C. H. (2024). Exploring the antifungal, antibiofilm and antienzymatic potential of Rottlerin in an in vitro and in vivo approach. *Scientific Reports*, 14(1), 11132. DOI: 10.1038/s41598-024-61179-z.
25. Park, C. H., Yang, H., Kim, S., Yun, C. S., Jang, B. C., Hong, Y. J., Park, D.S. (2024). Comparison of plasmid curing efficiency across five lactic acid bacterial species. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 34(11), 2385-2395. DOI: 10.4014/jmb.2406.06003.
26. Gao, P., Wei, Y., Tai, S. S., Prakash, P. H., Venicelu, H. T., Li, Y., Yam, H. C., Chen, J. H., Ho, P. L., Davies, J., Kao, R. Y. (2022). Antivirulence agent as an adjuvant of β -lactam antibiotics in treating Staphylococcal infections. *Antibiotics (Basel)*, 17(6), 819. DOI: 10.3390/antibiotics11060819.
27. Gil-Gil, T., Laborda, P., Martinez, J. L., Hernando-Amado, S. (2024). Use of adjuvants to improve antibiotic efficacy and reduce the burden of antimicrobial resistance. *Expert review of anti-infective therapy*, 23(1), 31-47. DOI: 10.1080/14787210.2024.2441891.
28. Kenesheva, S. T., Taukobong, S., Shilov, S. V., Kuznetsova, T. V., Jumagazyeva, A. B., Karpenyuk, T. A., Reva, O. N., Ilin, A. I. (2023). The Effect of Three Complexes of Iodine with Amino Acids on Gene Expression of Model Antibiotic Resistant Microorganisms *Escherichia coli* ATCC BAA-196 and *Staphylococcus aureus* ATCC BAA-39. *Microorganisms*, 11(7), 1705. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11071705>.
29. Ueoka, K., Kabata, T., Tokoro, M., Kajino, Y., Inoue, D., Takagi, T., Ohmori, T., Yoshitani, J., Ueno, T., Yamamuro, Y., Taninaka, A., Tsuchiya, H. (2021). Antibacterial Activity in Iodine-coated Implants Under Conditions of Iodine Loss: Study in a Rat Model Plus In Vitro Analysis. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 479(7), 1613-1623. DOI: 10.1097/CORR.0000000000001753.
30. Zhang, Z., Weng, B., Hu, Z., Si, Z., Li, L., Yang, Z., Cheng, Y. (2024). Chitosan-iodine complexes: Preparation, characterization, and antibacterial activity. *International Journal of Biological Macromolecules*, 260(2), 129598. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2024.129598.
31. Nevezhina, A. V., Fadeeva, T. V. (2023). Antimicrobial potential of iodine-containing substances and materials. *ACTA Biomedica Scientifica*, 8(5), 36-49. DOI: 10.29413/ABS.2023-8.5.4.
32. Reyes, C., Patarroyo, M. A. (2023). Adjuvants approved for human use: What do we know and what do we need to know for designing good adjuvants? *European journal of pharmacology*, 945, 175632. DOI: 10.1016/j.ejphar.2023.175632.
33. Butman, H. S., Stefaniak, M. A., Walsh, D. J., Gondil, V. S., Young, M., Crow, A. H., Nemeth, A. M., Melander, R. J., Dunman, P. M., Melander, C. (2025). Phenyl urea based adjuvants for β -lactam antibiotics against methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 121, 130164. DOI: 10.1016/j.bmcl.2025.130164.
34. Pu, Q., Wang, Z., Li, T., Li, Q., Du, M., Wang, W., Yu Li, Y. (2024). A novel in-silico strategy for the combined inhibition of intestinal bacterial resistance and the transfer of resistant genes using new fluoroquinolones, antibiotic adjuvants, and phytochemicals. *Food Bioscience*, 62, 105036. DOI: 10.1016/j.fbio.2024.105036.
35. Majdi, C., Meffre, P., Benfodda, Z. (2024). Recent advances in the development of bacterial response regulators inhibitors as antibacterial and/or antibiotic adjuvant agent: A new approach to combat bacterial resistance. *Bioorganic Chemistry*, 150, 107606. DOI: 10.1016/j.bioorg.2024.107606.
36. Panjla, A., Kaul, G., Shukla, M., Akhir, A., Tripathi, S., Arora, A., Chopra, S., Sandeep Verma, S. (2024). Membrane-targeting, ultrashort lipopeptide

acts as an antibiotic adjuvant and sensitizes MDR gram-negative pathogens toward narrow-spectrum antibiotics. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 176, 116810. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.116810.

37. Dey, R., Mukherjee, S., Mukherjee, R., Haldar,

J. (2023). Small molecular adjuvants repurpose antibiotics towards Gram-negative bacterial infections and multispecies bacterial biofilms. *Chemical Science*, 15(1), 259-270. DOI: 10.1039/d3sc05124b.

АНТИБИОТИКТЕРДІ ПОТЕНЦИАТОРЛАРЫ ЖАҢА АНТИБИОТИКТЕРГЕ БАЛАМА РЕТІНДЕ: ПЕРСПЕКТИВАЛЫ ТӘСІЛДЕРГЕ ШОЛУ

И. С. Коротецкий^{1,2}, Т. В. Кузнецова^{1*}, С. В. Шилов^{1,3}, Н. В. Зубенко¹,
Л. Н. Иванова¹

¹«Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығы» АҚ, Қазақстан, Алматы

²«Қазфармаком» ғылыми-өндірістік бірлестігі» ЖШС, Қазақста, Алматы

³«С. Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медициналық университеті» КеАҚ,
Қазақстан, Алматы

**Корреспондент автор*

Аңдатпа

Микробқа қарсы тұрақтылық қазіргі заманғы медицинадағы жаһандық проблема болып табылады, ол үнемі өсіп келе жатқан инфекциялардың тиімді алдын алу мен емдеуге қауіп төндіреді. Бұл мәселені шешудің бір жолы - бұрын белсенді емес антибиотиктердің әсерін күшейтетін заттарды қолдану. Потенциаторлар жаңа антибиотиктердің дамуына балама болып табылады.

Мақсат. Антибиотиктердің күшейткіші ретінде әрекет ететін заттарды қолдану перспективаларын зерттеу және осы заттарға бактериялардың төзімділік механизмдерін бағалау.

Әдістер мен материалдар. Соңғы 5 жылдағы жарияланымдарды қамтитын Google Scholar, PubMed, Scopus, Web of Science және Cochrane Library халықаралық дерекқорларында жүйелі әдебиеттерді іздеу жүргізілді. Ашық қол жетімді мақалалар талдауға қосылды, ал алдын ала басып шығарулар, көшірмелер және қабаттасатын жарияланымдар алынып тасталды. Қосылу критерийлеріне рецензияланған шолулар мен түпнұсқалық зерттеу мақалалары кірді. Тиісті басылымдарды іздеу «антибиотикті күшейткіш», «антибиотик адьюванты» және «антибиотикке төзімділік» түйінді сөздері арқылы жүргізілді. Сәйкестендіру кезеңінде 1000-нан астам мақала анықталды. Скрининг кезінде зерттеу тақырыбына қатысы жоқ қайталанатын мақалалар мен жарияланымдар алынып тасталды, содан кейін талдау үшін 117 мақала таңдалды. Қорытынды кезеңде қосу және алып тастау критерийлерін ескере отырып, қорытынды сараптамаға 37 жарияланым енгізілді.

Нәтижелер. Деректерді талдау антибиотиктерді күшейткіштерді қолдану төзімді бактерия штаммдарын жандандыра алатындығын көрсетті. Ең перспективалы потенциалы мембраналық өткізгіштер, ағынды сорғы ингибиторлары және β-лактамаза ингибиторлары ретінде әрекет ететіндер болып табылады.

Қорытындылар. Антибиотиктердің күшейткіштері - төзімді патогендерге қарсы қолданыстағы препараттардың белсенділігін қалпына келтіруге бағытталған инновациялық тәсіл. Дегенмен, клиникалық жағдайға потенциалды күшейткіштерді енгізу белгілі бір қиындықтармен байланысты (уыттылық, реттеуші кедергілер, антибиотиктермен бірге жеткізудің қиындығы, адьюванттарға төзімділіктің ықтимал эволюциясы). Бұл кедергілерді еңсеру үшін одан әрі мақсатты зерттеулер мен халықаралық қауымдастықтың қолдауы қажет. Антибиотиктердің күшейткіштері тек теориялық тұжырымдама емес, сонымен қатар супербактериялармен жарыста уақытты жеңуге қабілетті нақты құрал.

Түйін сөздер: антибиотиктер, патогенді микроорганизмдер, инфекциялар, бактериялар, көп дәрілік заттарға төзімділік, антибиотиктердің күшейткіштері, микробқа қарсы тұрақтылық механизмдері, бактериялық бейімделушілік.

ANTIBIOTICS POTENTIATORS AS AN ALTERNATIVE TO NEW ANTIBIOTICS: A REVIEW OF PROMISING APPROACHES

I. S. Korotetskiy^{1,2}, T. V. Kuznetsova^{1*}, S. V. Shilov^{1,3}, N. V. Zubenko¹,
L. N. Ivanova¹

¹Scientific Center for Anti-Infectious Drugs, Almaty, Kazakhstan

²Research and Production Association Kazpharmacom, Almaty, Kazakhstan

³Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

* *Corresponding author*

Abstract

Antimicrobial resistance is a global problem in modern medicine, posing a threat to the effective prevention and treatment of an ever-increasing number of infections. One way to address this problem is to use substances that potentiate the action of previously inactive antibiotics. Potentiators represent an alternative to the development of new antibiotics.

The purpose of the study. To study the potential use of substances that act as antibiotic potentiators and to evaluate the mechanisms of bacterial resistance to these substances.

Materials and Methods. A systematic literature search was conducted in the international databases Google Scholar, PubMed, Scopus, Web of Science, and the Cochrane Library, covering publications from the past 5 years. Articles available in open access were included in the analysis, while preprints, duplicates, and overlapping publications were excluded. Inclusion criteria allowed peer-reviewed reviews and original research articles. The search for relevant publications was conducted using the keywords «antibiotic potentiator», «antibiotic adjuvant», and «antibiotic resistance». More than 1,000 articles were identified during the identification stage. Duplicate articles and publications not relevant to the study topic were excluded during screening, after which 117 articles were selected for analysis. At the final stage, 37 publications were included in the final review based on the inclusion and exclusion criteria.

Results. Data analysis showed that the use of antibiotic potentiators can resuscitate resistant bacterial strains. The most promising potentiators are those that act as membrane permeabilizers, efflux pump inhibitors, and β -lactamase inhibitors.

Conclusions. Antibiotic potentiators represent an innovative approach aimed at restoring the activity of existing drugs against resistant pathogens. However, the widespread clinical adoption of potentiators is fraught with challenges (toxicity, regulatory barriers, difficulty co-delivering with antibiotics, and potential for resistance to adjuvants). To overcome these barriers, further targeted research and support from the international community are needed. Antibiotic potentiators are not just a theoretical concept, but a real tool capable of winning time in the race against superbugs.

Keywords: *antibiotics, pathogens, infections, bacteria, multidrug resistance, antibiotic potentiators, mechanisms of antimicrobial resistance, bacterial adaptability.*

АВТОРЛАР ТУРАЛЫ

Коротецкий Илья Сергеевич – биология ғылымдарының кандидаты, доцент, «Инфекцияға қарсы препараттардың ғылыми орталығы» АҚ вирусология зертханасының меңгерушісі; «Қазфармаком» ғылыми-өндірістік бірлестігі» ЖШС, Қазақстан, Алматы; e-mail: laedal@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0397-7840.

Кузнецова Татьяна Валерьевна – магистрі, «Инфекцияға қарсы препараттардың ғылыми орталығы» АҚ вирусология зертханасының аға ғылыми қызметкері, Қазақстан, Алматы; e-mail: raduga.30@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4186-3948.

Шилов Сергей Владимирович – PhD, «Инфекцияға қарсы препараттардың ғылыми орталығы» АҚ вирусология зертханасының аға ғылыми қызметкері; «С. Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» фармацевтикалық технология кафедрасы профессорының ассистенті,

Қазақстан, Алматы; e-mail: sergey_0603@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9490-9300.

Зубенко Наталья Викторовна – магистрі, «Инфекцияға қарсы препараттардың ғылыми орталығы» АҚ вирусология зертханасының аға ғылыми қызметкері, Қазақстан, Алматы; e-mail: zubenkonatalie@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6436-803X.

Иванова Людмила Николаевна – ««Инфекцияға қарсы препараттардың ғылыми орталығы» АҚ вирусология зертханасы меңгерушісінің орынбасары, Қазақстан, Алматы; e-mail: lyudmila_69.69@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7194-0556.

ОБ АВТОРАХ

Коротецкий Илья Сергеевич – кандидат биологических наук, ассоциированный профессор, заведующий лабораторией вирусологии АО «Научного центра противоинокционных препаратов», ТОО Научно-производственное объединение «Казфармаком», Қазақстан, Алматы; e-mail: laeda1@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0397-7840.

Кузнецова Татьяна Валерьевна – магистр, старший научный сотрудник лаборатории вирусологии АО «Научного центра противоинокционных препаратов», Қазақстан, Алматы; e-mail: raduga.30@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4186-3948.

Шилов Сергей Владимирович – PhD, старший научный сотрудник лаборатории вирусологии АО «Научного центра противоинокционных препаратов»; ассистент профессора кафедры фармацевтической технологии НАО «Қазақский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Қазақстан, Алматы; e-mail: sergey_0603@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9490-9300.

Зубенко Наталья Викторовна – магистр, старший научный сотрудник лаборатории вирусологии АО «Научного центра противоинокционных препаратов», Қазақстан, Алматы; e-mail: zubenkonatalie@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6436-803X.

Иванова Людмила Николаевна – заместитель заведующего лабораторией вирусологии АО «Научного центра противоинокционных препаратов», Қазақстан, Алматы; e-mail: lyudmila_69.69@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7194-0556.

ABOUT AUTHORS

Korotetskiy Ilya Sergeevich – PhD, Associate Professor, Head of the Virology Laboratory of Scientific Center for Anti-Infectious Drugs, Research and Production Association Kazpharmacom, Kazakhstan, Almaty; e-mail: laeda1@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0397-7840.

Kuznetsova Tatyana Valerievna – Master, Senior Researcher of the Virology Laboratory of Scientific Center for Anti-Infectious Drugs, Kazakhstan, Almaty; e-mail: raduga.30@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4186-3948.

Shilov Sergey Vladimirovich – PhD, Senior Researcher of the Virology Laboratory of Scientific Center for Anti-Infectious Drugs; Assistant Professor of the Department of Pharmaceutical Technology of Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Kazakhstan, Almaty; e-mail: sergey_0603@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9490-9300.

Natalya Viktorovna Zubenko – Master, Senior Researcher of the Virology Laboratory of Scientific Center for Anti-Infectious Drugs, Kazakhstan, Almaty; e-mail: zubenkonatalie@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6436-803X.

Lyudmila Nikolaevna Ivanova – Deputy Head of the Virology Laboratory of Scientific Center for Anti-Infectious Drugs, Kazakhstan, Almaty; e-mail: lyudmila_69.69@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7194-0556.

Вклад авторов. Разработка концепции – Коротецкий Илья Сергеевич; Методология – Кузнецова Татьяна Валерьевна, Зубенко Наталья Викторовна; Верификация – Шилов Сергей Владимирович; Сбор данных – Иванова Людмила Николаевна, Кузнецова Татьяна Валерьевна, Зубенко Наталья Викторовна; Подготовка первоначального варианта рукописи – Коротецкий Илья Сергеевич; Редактирование и доработка текста – все авторы; Научное руководство – Коротецкий Илья Сергеевич.

Во время подготовки данной работы авторы использовали ChartGPT 5 от OpenAI для улучшения читабельности и языка работы, но не для замены ключевых авторских задач, таких как создание научных идей или формулирование научных выводов. После использования этих инструментов авторы пересматривали и редактировали содержание по мере необходимости и несут полную ответственность за содержание опубликованной статьи.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Финансирование: Данная работа была профинансирована Комитетом науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан (ИРН № BR24992760 – «Разработка потенциатора антимикробного действия комбинаций антибиотиков, для эффективной терапии заболеваний, вызванных бактериями с множественной лекарственной устойчивостью»).

Все авторы прочитали и одобрили окончательную версию рукописи, внесли равноценный вклад в работу и подтверждают, что материал ранее не публиковался и не находится на рассмотрении в других изданиях.

Статья поступила: 19.05.2025 г.

Принята к публикации: 27.06.2025 г.